

Wojciech Marlicz¹, Igor Łoniewski²¹Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin²International Pharmaceutical Consulting Sp. z o.o. Sp.k.

Mikroflora jelitowa a otyłość i rak jelita grubego

Microbiota, obesity and colorectal cancer

STRESZCZENIE

W ostatnich dekadach zjawisko otyłości i związane z nią schorzenia osiągnęły rozmiar pandemii. Liczne badania epidemiologiczne wskazują na silną zależność pomiędzy otyłością, zaburzeniami metabolicznymi i nowotworami jelita grubego. Wskaźnik masy ciała, niealkoholowe stłuszczenie wątroby oraz cukrzyca typu 2 stanowią niezależne czynniki ryzyka rozwoju raka jelita grubego. Zaburzeniom tym towarzyszą endotoksemia, przewlekły stan zapalny oraz insulinooporność — stany, w których w powstawaniu kluczową rolę odgrywa nieprawi-

idłowa mikroflora jelitowa (dysbioza). W pracy przedstawiono postępy wiedzy na temat roli mikroflory jelitowej w patogenezie otyłości i raka jelita grubego. Omówiono działania profilaktyczne wynikające z możliwości modulacji mikroflory jelitowej za pomocą probiotyków i prebiotyków oraz korzyści z wdrożenia wcześniejszej diagnostyki endoskopowej u osób z nieprawidłowym wskaźnikiem masy ciała i towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 2, 69–78**Słowa kluczowe:** mikroflora, otyłość, rak jelita grubego, probiotyki

ABSTRACT

Obesity with related to it health conditions has become the pandemic problem since last few decades. Extensive epidemiological studies reveal strong interdependence between obesity, metabolic disorders and colon cancer. Body mass index, non-alcoholic steatohepatitis as well as diabetes mellitus have been shown to be independent risk factors for colon cancer. Above pathologies are associated with endotoxemia, chronic and low grade inflamma-

tion as well as insulin resistance — conditions recently linked to gut microbiota dysbiosis. Here, we present current advances on the role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity and colorectal cancer. We discuss prophylactic opportunities based on microbiota modulation with prebiotics and probiotics and benefits of early colonoscopic screening in persons with abnormal body mass index and metabolic disorders.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, vol. 4, no 2, 69–78**Key words:** microbiota, obesity, colorectal cancer, probiotics

WSTĘP

Pomimo ogromnego postępu, jaki dokonał się na drodze do poznania patomechanizmu oraz w diagnostyce otyłości i raka jelita grubego, należy zaznaczyć, że same czynniki środowiskowe, genetyczne i epigenetyczne nie

pozwalają na dokładne wytłumaczenie przyczyn powstawania tych schorzeń, a ich profilaktyka oraz terapia, pozostawiają nadal wiele do życzenia. Dlatego wielkie nadzieje wiąże się z najnowszymi doniesieniami wskazującymi na istotną rolę mikroflory jelitowej w powstawaniu obu tych patologii.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Wojciech Marlicz
Klinika Gastroenterologii PUM,
ul. Unii Lubelskiej 1
71–252 Szczecin
e-mail: marlicz@hotmail.com

EPIDEMIA OTYŁOŚCI I ZWIĄZANE Z NIĄ ZAGROŻENIA

Otyłość oraz związane z nią zaburzenia metaboliczne i cukrzyca typu 2 stanowią obecnie istotny problem społeczny i medyczny. W Polsce prawie 70% populacji jest otyła lub ma nadwagę. Niepokojące są też raporty przedstawiające odsetek dzieci otyłych poniżej 15. roku życia — pod tym względem Polska znajduje się w niechlubnej czołówce krajów europejskich [1]. Ponad 10 mln Polaków spełnia kryteria zespołu metabolicznego, w którego skład wchodzi następujące czynniki: otyłość brzuszna oceniana na podstawie pomiaru obwodu talii (dla kobiet > 80 cm i dla mężczyzn > 94 cm), dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia glikemii [2]. Zespół metaboliczny, jak i każdy z jego elementów osobno zwiększają znacząco ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia i nowotworów [3–5]. Osoby otyłe ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) 30–36 żyją średnio 2–4 lata krócej. Otyłość olbrzymia, z BMI powyżej 40 powoduje skrócenie życia o mniej więcej 8–10 lat [6]. Wydaje się, że użycie wskaźnika BMI nie jest najlepszym sposobem oceny zawartości w organizmie tak zwanej trzewnej (wisceralnej) tkanki tłuszczowej, która ze względu na swoją wielokierunkową i szkodliwą aktywność metaboliczną jest szczególnie niebezpieczna dla zdrowia. Pomiar obwodu talii i bioder oraz obliczenie tak zwanego współczynnika biodro–talia (*waist-hip ratio*) wydaje się lepiej korelować z zawartością tłuszczu trzewnego [7].

Ponadto, istnieje wiele obiektywnych metod oceny ilościowej wisceralnej tkanki tłuszczowej w organizmie, które powinny być stosowane w badaniach nad otyłością oraz terapii tej choroby [8]. U osób otyłych istnieje kilkukrotnie większe ryzyko wystąpienia różnych chorób przewodu pokarmowego. Do częstych schorzeń można zaliczyć choroby dróg żółciowych i trzustki, chorobę refluksową przełyku, zaburzenia czynnościowe jelit oraz uchyłkowatość jelita grubego [6]. Znamienne częściej w tej grupie osób obserwuje się występowanie stłuszczenia wątroby, cukrzycy typu 2 oraz nowotworów jelita grubego [9–12].

RAK JELITA GRUBEGO

Rak jelita grubego zajmuje drugie miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce. W ostatnich latach wzrosła częstość zachorowania na ten rodzaj nowotworu

zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet [13]. Wywiad rodzinny jest pomocny do oceny ryzyka wystąpienia choroby tylko w 20% przypadków, natomiast nowotwory dziedziczne stanowią zaledwie kilka procent wszystkich zachorowań. Zdecydowanie częściej spotyka się raki sporadyczne, w powstawaniu których dziedziczenie nie odgrywa żadnej roli [14]. Wśród czynników ryzyka wymienia się przede wszystkim dietę bogatą w tłuszcze, ubogą w błonnik oraz siedzący tryb życia. U ludzi z nowotworami jelita grubego obserwuje się znaczne zaburzenia mikroflory jelitowej, która odgrywa ważną rolę w patogenezie tego częstego schorzenia [15]. Od dawna wiadomo, że aktywność metaboliczna mikroorganizmów jelitowych prowadzi do tworzenia wielu genotoksycznych, mutagennych i karcynogennych związków w jelicie grubym [16, 17]. Pod wpływem mikroflory dochodzi do aktywacji prokarcynogenów dostarczanych do organizmu wraz z dietą oraz wydzielanych z żółcią do jelita grubego, syntezy karcynogenów oraz do modyfikacji enzymatycznej związków karcynogennych detoksyfikowanych w wątrobie. Ponadto najnowsze badania wskazują na znacznie większą rolę mikroflory w powstawaniu nowotworów, której działanie wykracza daleko poza przewód pokarmowy [18].

MIKROFLORA JELITOWA

Mikroflora odpowiada za fermentację nie strawionych składników pokarmu oraz śluzu wytworzonego przez nabłonek jelitowy. Z tytułu swoich złożonych funkcji oraz masy (1–1,5 kg) określa się ją często jako „narząd bakteryjny” [19, 20]. Dużo bogatszy od ludzkiego genomu bakteryjny udostępnia gospodarzowi liczne enzymy oraz szlaki metaboliczne oraz bierze udział w regulacji układu immunologicznego.

W ostatnich latach wykazano ścisły związek mikroflory jelitowej z występowaniem wielu patologii, a zwłaszcza z otyłością, chorobą trzewną, cukrzycą, chorobami wątroby, chorobami zapalnymi jelit i nowotworami przewodu pokarmowego [21, 22]. Liczba komórek mikroorganizmów zasiedlających ludzki przewód pokarmowy jest co najmniej dziesięciokrotnie wyższa niż komórek somatycznych. Szacuje się, że geny tworzące tak zwany mikrobiom, należący do mniej więcej 10^{14} mikroorganizmów w przewodzie pokarmowym, stokrotnie przewyższają liczbę własnych genów człowieka. Spośród tysięcy szczepów bakteryjnych występujących w przewodzie pokarmo-

wym, większość nie podlega hodowli w warunkach laboratoryjnych. W przewodzie pokarmowym osób dorosłych dominują bakterie beztlenowe, których liczba jest nawet 1000 razy większa niż bakterii tlenowych. Dominujące rodzaje to *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacterium* i różne ziarniaki gram dodatnie. Bakterie tlenowe takie jak *Enterococcus* i *Enterobacteriaceae* stanowią mniejszość mikroflory jelitowej. Należy podkreślić, że skład flory przewodu pokarmowego jest indywidualny i inny u każdego człowieka i można go dokładnie określić za pomocą dostępnych analiz molekularnych. Kluczową rolę mikroorganizmów jest także udział w pozyskiwaniu energii z pożywienia w przewodzie pokarmowym, regulacji masy ciała oraz zawartość tkanki tłuszczowej [23]. Mikroflora jelitowa może także inicjować szereg procesów immunologicznych, zapalnych czy hormonalnych, odpowiedzialnych za nieprawidłową proliferację komórek nabłonka jelit i nowotworzenie [19]. Mikroflora jelitowa może być też czynnikiem warunkującym progresję nowotworu, powstawanie przerzutów i odpowiedź na leczenie. Pozbawienie zwierząt doświadczalnych bakterii w przewodzie pokarmowym skutkuje zmniejszonym różnicowaniem nabłonka jelit, osłabieniem funkcji immunologicznych oraz zwolnioną motoryką. Zwierzęta pozbawione mikroflory mają długie kosmki jelitowe oraz płytkie krypty zawierające mało enterocytów. W związku z tym funkcje trawienne jelit są znacznie osłabione [24]. Bakterie odgrywają także kluczową rolę w rozwoju odpowiedzi immunologicznej i rozwoju układu limfatycznego tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową przewodu pokarmowego (GALT, *gut associated lymphoid tissue*), tworzeniu immunogenności błony śluzowej oraz w powstawaniu tolerancji immunologicznej. Mikroflora jelitowa odgrywa podstawową rolę w procesie proliferacji oraz różnicowania komórek epitelium [25].

BARIERA JELITOWA I ENDOTOKSEMIA

Niezwykle ważnym aspektem jest udział bakterii jelitowych w utrzymaniu prawidłowej struktury i funkcji bariery jelitowej [26, 27]. Szereg czynników może prowadzić do zaburzenia mikroflory jelitowej i wywoływać dysbiozę. Wśród najważniejszych należy wymienić dietę bogatotłuszczową, wysokobiałkową oraz ubogą w błonnik [28–30]. Wykazano, że typowa tak zwana „zachodnia” dieta, bogata

w tłuszcz i cukier bardzo szybko prowadzi do ilościowych i jakościowych zmian w zakresie mikroflory jelitowej. Do innych czynników można zaliczyć leki, takie jak antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz inhibitory pompy protonowej [31–33]. Przewlekła lub często powtarzana kuracja antybiotykowa ma udokumentowany związek z nadwagą i otyłością [34]. Podobnie długotrwała kuracja lekami hamującymi sekrecję kwasu solnego w żołądku może powodować wzrost masy ciała [33]. Przewlekły stres oraz czynniki zakaźne wywołujące zakażenia przewodu pokarmowego także są przyczyną dysbiozy [35].

ZNACZENIE MIKROFLORY JELITOWEJ W POWSTAWANIU ZABURZEŃ METABOLICZNYCH

Znaczenie mikroflory jelitowej w powstawaniu zaburzeń metabolicznych zostało potwierdzone w licznych pracach doświadczalnych i klinicznych. Mikroflora wpływa na układ immunologiczny, hormonalny, homeostazę energetyczną organizmu oraz metabolizm lipidów. Bardzo ciekawe badania prowadzono na gnotobiotycznych myszach *germ free*, które są wolne od wszystkich wykrywalnych mikroorganizmów i pasożytów. Transplantacja mikroflory jelitowej tym myszom powoduje otyłość i insulinooporność [23], co potwierdza niewątpliwą rolę mikroflory w pozyskiwaniu energii z pożywienia. Transplantacja mikroflory od myszy otyłych powoduje większy przyrost masy ciała u myszy *germ free* niż transplantacja mikroflory od myszy szczupłych [36], wykazano także, że myszy otyłe lepiej przyswajają energię z diety i mają więcej krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, *short chain fatty acids*) w przewodzie pokarmowym [36, 37], które są doskonale przyswajalnym źródłem energii. Dodatkowo obserwowano, że genetycznie otyłe gryzonie mają odmienną mikroflorę niż osobniki szczupłe (zmniejszona ilość *Bacteroidetes* i zwiększona *Firmicutes*) [22, 38, 39]. Mechanizm wpływu mikroflory na metabolizm został dość dobrze poznany. Mikroorganizmy wpływają na trawienie, odżywianie enterocytów — co zapewnia właściwe wchłanianie mikro- i makroelementów, mięśniową utylizację energii, wątrobową utylizację glukozy oraz rozwój tkanki tłuszczowej [40]. W tym miejscu należy postawić pytanie, kiedy mikroflora spełnia pozytywną, a kiedy negatywną rolę metaboliczną. Na podstawie wyników opublikowanych badań można postawić hipotezę, że prawidłowa, to znaczy różnorod-

na i niepatogenna flora jelitowa, sprzyja prawidłowemu metabolizmowi, zaś dysbioza, czyli zaburzenie jakościowe, ilościowe i funkcjonalne dotyczące mikroorganizmów jelitowych, zaburza metabolizm i skutkuje otyłością oraz zespołem metabolicznym [41–45]. U ludzi z nadwagą obserwowany jest zaburzony stosunek *bacteroidetes/firmicutes* [46]. Dieta bogatobiałkowa i ubogowęglowodanowa prowadzi do niedoboru Bifidobakterii [47]. U osób otyłych w przewodzie pokarmowym zaczyna dominować rodzaj bakterii Gram-dodatnich — *Mollicutes*. *Mollicutes* charakteryzują się wyjątkową zdolnością i wysoką wydajnością w pozyskiwaniu energii z pożywienia, która jest magazynowana w tkance tłuszczowej. Ponadto bakterie te mogą przenikać przez uszkodzoną barierę jelitową do organizmu, wywołując przewlekły stan zapalny. W opublikowanych pracach wykazano nawet obecność bakterii z rodzaju *Mollicutes* w różnych tkankach i narządach [29]. W ostatnim czasie zwrócono także uwagę na występowanie trzech głównych enterotypów, czyli wzorców bakterii jelitowych u ludzi, które występują niezależnie od rasy i szerokości geograficznej [21]. U ludzi otyłych występuje też większa ilość kwasów SCFA w stolcu [48]. Dysbioza wywołuje wiele niekorzystnych następstw dla organizmu, z których najważniejsza jest zwiększona przepuszczalność błony śluzowej przewodu pokarmowego. Integralność enterocytów zapewniają połączenia *tight junctions*, *gap junctions* oraz desmosomy. Dysbioza prowadzi do zmniejszenia syntezy białek zonuliny-1 i okludyny, które stanowią ważny element strukturalny *tight junctions*. W wyniku tego procesu połączenia między enterocytami tracą swoją funkcję, a błona śluzowa przewodu pokarmowego integralność. Dochodzi wtedy do przechodzenia przez nią wielu antygenów i innych szkodliwych substancji („przeciekania”), z których szczególnie niebezpieczny jest lipopolisacharyd (LPS) — endotoksyna stanowiąca składnik zewnętrznej błony komórkowej osłony bakterii Gram-ujemnych i cyjanobakterii bytujących w przewodzie pokarmowym. LPS oraz SCFA uruchamiają wiele procesów mających fatalne dla organizmu skutki metaboliczne [49]:

- aktywują receptory sprzężone z białkiem G (GPR, *G protein coupled receptor*) 41, co powoduje wydzielanie PYY (*peptide YY*), który spowalnia pasaż treści, ułatwiając ekstrakcję energii;
- zwiększają aktywność lipazy lipoproteiny, co prowadzi do magazynowania tłuszczu wskutek zmniejszenia ekspresji czynnika tkankowego indukowanego głodem (FIAF, *fasting-induced adipose factor*),

który pełni funkcję inhibitora tego enzymu [50]. Jakkolwiek mechanizm ten nie jest w pełni wyjaśniony [51];

- pobudzają GPR43 w adypocytach, co skutkuje zwiększonym różnicowaniem PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), aktywacją układu endokannabinoidów oraz białka ostrej fazy — SAA3 (*serum amyloid A3 protein*), a także obniżeniem lipolizy. Wszystkie te procesy prowadzą do rozwoju tkanki tłuszczowej;
- nasilają wątrobową lipogenezę *de novo*. Konwencjonalizacja myszy aksenicznych powoduje wzrost aktywności ChREBP (*carbohydrate responsive element binding protein*) i SREBP-1 (*sterol responsive element binding protein-1*), które kontrolują karboksylazę koenzymu A (ACC, *acetyl-CoA carboxylase*) oraz syntetazę kwasów tłuszczowych (FAS, *fatty acid synthase*) [50];
- powodują supresję kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (*activated protein kinase* — AMPK) odpowiedzialnej za oksydację kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach. Prowadzi to do ich odkładania w tkance tłuszczowej [24];
- aktywują układ endokannabinoidów, który promuje ogólnoustrojowe zapalenie organizmu [49];
- LPS działają także toksycznie na cały organizm, prowadząc do przewlekłego uogólnionego zapalenia. Stan zapalny wpływa także niekorzystnie na metabolizm. W wątrobie powoduje stłuszczenie oraz insulinooporność, tkanka tłuszczowa jest infiltrowana przez makrofagi, a mięśnie pozbawione możliwości utylizacji glukozy.

Procesy te mają ścisły związek z masą ciała. Często zdarza się, że ludzie, u których procesy trawienne są nieefektywne, muszą spożywać więcej pożywienia, aby dostarczyć organizmowi niezbędnych składników odżywczych, co skutkuje przekarmieniem oraz nadwagą. Z drugiej strony, u niektórych myszy z otyłością uwarunkowaną genetycznie obserwuje się występowanie genów kodujących enzymy, które niezwykle sprawnie trawią polisacharydy [52]. Dzięki temu ekstrakcja energii z pożywienia jest wielokrotnie wyższa, co sprzyja występowaniu otyłości.

MIKROFLORA, INSULINOOPORNOŚĆ, PRZEWLEKŁY STAN ZAPALNY I NOWOTWORY

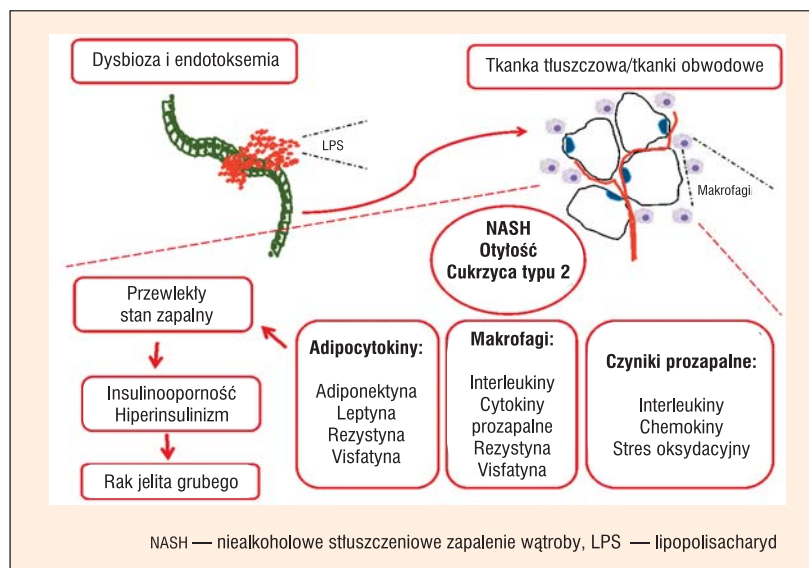
Poza opisanymi powyżej działaniami metabolicznymi endotoksemia wywołuje tak-

że szereg innych niekorzystnych działań w tkankach obwodowych, które w efekcie końcowym prowadzą do powstania: przewlekłego stanu zapalnego w trzewnej tkance tłuszczowej i insulinooporności w tkankach obwodowych [53]. Otyłość i zespół metaboliczny są związane z występowaniem przewlekłego stanu zapalnego [54]. W tkance tłuszczowej występują: nagromadzenie przeładowanych lipopolisacharydami makrofagów oraz nieprawidłowe reakcje zapalne. W wyniku tych procesów dochodzi do nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych przez adipocyty i komórki żerne, zmniejszonej syntezy antynowotworowej adiponektyny oraz zwiększonego wydzielania leptyny i resistyny. Hormony te działają prozapalnie i stymulują wzrost komórek nowotworowych [54, 55]. Przewlekły stan zapalny prowadzi do powstania zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej oraz wytworzenia środowiska promującego wzrost nowotworu. Insulinooporność związana jest ze zwiększoną produkcją insuliny i nieprawidłowym przekazywaniem sygnału, któremu towarzyszy zwiększone wydzielanie somatomedyn oraz insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF-1 i IGF-2), stymulujących proliferację komórkową, poprzez wpływ na procesy apoptozy i ekspresję białek regulujących cykl komórkowy. Wzrost stężenia somatomedyn oraz insuliny jest związany z występowaniem nowotworów, przede wszystkim raka prostaty, piersi i jelita grubego oraz ma niekorzystne znaczenie rokownicze w przypadku tych schorzeń [56]. Z kolei osoby z mutacją receptora dla czynnika wzrostu w wątrobie i brakiem krążącego IGF-1 (tzw. karły Laron) nie zapadają na cukrzycę i choroby nowotworowe [57].

Na rycinie 1 przedstawiono uproszczony schemat obrazujący związek pomiędzy mikroflorą jelitową, zaburzeniami metabolicznymi w otyłości oraz rakiem jelita grubego.

ZABURZENIA METABOLICZNE A NOWOTWORY JELITA GRUBEGO — OBSERWACJE KLINICZNE

Na uwagę zasługują prace oceniające związek chorób, którym towarzyszy przewlekły stan zapalny z występowaniem nowotworów jelita grubego. Hwang i wsp. jako pierwsi przedstawili związek pomiędzy niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD, *non alcoholic fatty liver disease*) a zwiększonym ryzykiem występowania gruczolaków jelita grubego [58].



Rycina 1. Uproszczony schemat obrazujący związek pomiędzy mikroflorą jelitową, zaburzeniami metabolicznymi w otyłości oraz rakiem jelita grubego

Badaniem objęto 2917 pacjentów, którym wykonano kolonoskopię, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz oznaczono aktywność enzymów wątrobowych. Wśród osób z gruczolakami okrężnicy 41,5% stanowili chorzy z NAFLD, w porównaniu do 30,2% grupy osób zdrowych. Z kolei Wong i wsp. obserwowali w grupie osób z NAFLD zwiększone ryzyko występowania zaawansowanych polipów, tylko u pacjentów z aktywnym zapaleniem (NASH, *non alcoholic steatohepatitis*) [59]. Co ciekawe u osób z aktywnym zapaleniem wątroby występowanie zaawansowanej dysplazji i/lub raka jelita grubego było częstsze w prawej połowie jelita grubego. Autorzy stwierdzili, że aktywne stłuszczeniowe zapalenie wątroby jest niezależnym czynnikiem rokowniczym związanym z występowaniem nowotworów jelita grubego. Podobnie pacjenci z cukrzycą typu 2. są ponad 15-krotnie częściej narażeni na ryzyko występowania polipów gruczolowatych jelita grubego. U pacjentów z cukrzycą w wieku 40–49 lat, liczba stwierdzanych w badaniu kolonoskopowym polipów jest co najmniej taka sama jak u osób 10 lat starszych bez zaburzeń metabolicznych [60].

Na podstawie tych obserwacji można wysnuć wniosek, że nadzór/skrining kolonoskopowy w grupach osób z zaburzeniami metabolicznymi, w tym u osób otyłych, stłuszczeniem wątroby i cukrzycą typu 2 należy rozpocząć znacznie wcześniej niż u osób zdrowych. Ponadto udowodniony udział mikroflory jelitowej w powstawaniu tych zaburzeń stwarza sze-

rokie możliwości działań wspomagających terapię i profilaktykę tych schorzeń z użyciem prebiotyków i probiotyków [61, 62].

MODULACJA MIKROFLORY JELITOWEJ — ZNACZENIE W PROFILAKTYCE I LECZENIU

W badaniach na modelach zwierzęcych z defektami wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, wykazano że dysbioza prowadzi do zaburzeń metabolicznych, takich jak otyłość, stłuszczenie wątroby i cukrzyca typu 2. Modułacja mikroflory jelitowej u tych zwierząt chroni je przed wystąpieniem tych powikłań lub powoduje ich ustąpienie [40]. U ludzi oceniano, jaki wpływ na gospodarkę metaboliczną ma transplantacja mikroflory osób szczupłych osobom otyłym (badanie FATLOSE). W krótkotrwałej 6-tygodniowej obserwacji nie stwierdzono wpływu takiej interwencji na masę ciała, natomiast zaobserwowano korzystne działanie obniżające stężenie triglicerydów w surowicy krwi osób otyłych oraz zmniejszenie insulinooporności. Dodatkowo za pomocą technik biologii molekularnej oceniano ilościowy i jakościowy skład stolca pacjentów poddawanych transplantacji. Na podstawie uzyskanych wyników zainicjowano program FATLOSE 2, w którym obserwacje potrwały co najmniej kilka miesięcy [63]. Należy zaznaczyć, że transplantacja mikroflory jelitowej, wskazuje na ogromny potencjał jaki znajduje się w możliwości modulacji. Biorąc jednak pod uwagę bezpieczeństwo, a także dostępność metody, koszty i aspekty estetyczne, duże nadzieje pokłada się w nowoczesnych preparatach pre- i probiotycznych, będących łatwym uzupełnieniem codziennej diety.

Prebiotyki

Prebiotyki, takie jak fruktooligosacharydy i inulina, są to niepodlegające trawieniu związki, które stymulują wzrost i aktywność szczepów bakterii w jelitach i stanowią źródło energii dla komórek nabłonka jelitowego oraz bakterii probiotycznych przewodu pokarmowego. Ich obecność w przewodzie pokarmowym reguluje wydzielanie SCFA, stymuluje wydzielanie cytokin przeciwzapalnych w kępkach Peyera oraz białek podobnych do glukagonu (GLP; *glucagon-like peptides*) [64]. Białka GLP biorą udział w regulacji gospodarki tłuszczowej i cukrowej organizmu oraz uwrażliwiają tkanki na działanie insuliny, przeciwdziałając insulinooporności. Ponadto GLP-2 pobudza produkcję białek (zonuliny-1 i okludyny) uszczelniających barierę jelitową [65]. Dodatkowo prebiotyki zwiększają wytwa-

rzanie ochronnej mucyny, która zapewnia prawidłową utylizację oraz usuwanie z organizmu toksyn pochodzenia komórkowego i bakteryjnego. Prawidłowe wydzielanie tych białek jest niezbędne dla prawidłowej regulacji tkanki tłuszczowej. Prebiotyki poza tym wpływają na wydzielanie hormonów sytości i zapobiegają nadmiernemu łaknieniu [66]. Dotychczas przeprowadzono zaledwie kilka badań klinicznych, w których oceniano skuteczność podawania prebiotyków (arabinoksylanu i inuliny) w profilaktyce i leczeniu otyłości oraz zaburzeń metabolicznych, takich jak cukrzyca typu 2, nieprawidłowa tolerancja glukozy, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby [67–71]. Choć uzyskane wyniki są obiecujące, to jednak ze względu na krótkotrwałe obserwacje (maks. 12 tygodni) oraz małą liczebność badanych grup, trudno wypowiedzieć się o przydatności prebiotyków w leczeniu zaburzeń metabolicznych i otyłości. Aczkolwiek mechanizm działania oraz ogólne właściwości prozdrowotne prebiotyków sugerują, że mogą one stanowić wartościowe uzupełnienie leczenia dietetycznego i behawioralnego u ludzi cierpiących na takie zaburzenia.

Probiotyki

Probiotyki, czyli żywe bakterie mające dobroczynny wpływ na zdrowie człowieka, zapewniają zróżnicowaną, dobrze funkcjonującą mikroflorę jelitową, która gwarantuje optymalne odzyskiwanie energii z pożywienia i jej magazynowanie w organizmie. Przyjmowanie probiotyków moduluje mikroflorę jelitową, poprzez zwiększenie liczby bakterii z rodzaju bifidobakterii i pałeczek kwasu mlekowego. Dzięki temu poprawie ulega działanie i szczelność bariery jelitowej, co prowadzi do ograniczenia wewnętrznej toksemii (zatrucia organizmu) i reakcji zapalnej w organizmie, co sprzyja poprawie insulino-wrażliwości, gospodarki cukrowej i lipidowej. Dotychczas opublikowano wyniki tylko dwóch randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność stosowania probiotyków w leczeniu nietolerancji glukozy i/lub cukrzycy [72, 73] oraz nadwagi i otyłości trzewnej [74]. W pierwszym badaniu oceniano szczep *Lactobacillus acidophilus* NCFM, a w drugim *Lactobacillus gasseri* SBT2055. Wyniki są bardzo zachęcające. Obserwowano korzystny wpływ podawania probiotyków na insulinooporność oraz zmniejszenie masy ciała, BMI oraz ilości tłuszczu wisceralnego i podskórnego [49].

Na podstawie badań doświadczalnych i klinicznych bardzo ciekawa wydaje się perspek-

tywa podawania probiotyków wieloszczepowych, wielogatunkowych w połączeniu ze związkami prebiotycznymi. Takie wielopoziomowe działanie może przynieść najlepsze efekty u chorych walczących z otyłością i zaburzeniami metabolicznymi. Oczywiście potwierdzenie tej hipotezy wymaga przeprowadzenia dobrze zaplanowanych badań klinicznych.

**MODULACJA MIKROFLORY JELITOWEJ
W PROFILAKTYCE RAKA JELITA GRUBEGO**

Istnieje wiele badań doświadczalnych uzasadniających podawanie probiotyków w celu zapobiegania wystąpienia nowotworów [75, 76]. Opublikowano też kilka interesujących prac klinicznych na ten temat. Ishikawa i wsp. stwierdzili w badaniu przeprowadzonym na 398 osobach obu płci, u których usunięto min. 2 guzy (gruczolak lub rak we wczesnym stadium) jelita grubego, że podawanie *L. casei* przez 2–4 lata zapobiega występowaniu atypowych zmian guzów jelita grubego [77]. W trwającym 12 tygodni badaniu, 43 chorych po polipektomii i 37 z rakiem jelita grubego otrzymywało *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium lactis* Bb12 i inulinę wzbogaconą oligofruktozą. Postępowanie to skutkowało korzystnymi zmianami mikroflory jelitowej oraz znaczącym zmniejszeniem stopnia proliferacji w jelitach, poprawą funkcji bariery jelitowej u pacjentów po polipektomii oraz zmniejszeniem wydzielania substancji prozapalnych [78]. W kolejnym z badań przeprowadzonym na 38 zdrowych ochotnikach płci

męskiej, stwierdzono, że podawanie przez 4 tygodnie *Lactobacillus rhamnosus LC705* wraz z *Propionibacterium freudenreichii ssp shermanii JS* powoduje zwiększenie zawartości w stolcu bakterii z rodzaju *Lactobacillus* oraz *Propionibacterium* i zmniejszenie aktywności β -glukozydazy odpowiedzialnej za powstawanie karcynogenów [79]. Gianotti i wsp. w prospektywnym badaniu przeprowadzonym na 31 ochotnikach po resekcji jelita z powodu raka jelita grubego stwierdzili, że podanie *Lactobacilli johnsonii (La1)*, lecz nie *Bifidobacterium longum (BB536)*, pozytywnie wpływa na skład mikroflory jelitowej oraz korzystnie moduluje odpowiedź immunologiczną [80]. W ostatnio opublikowanym dużym badaniu przeprowadzonym na kohorcie 45 241 osób stwierdzono, że picie jogurtów zmniejsza ryzyko wystąpienia raka jelita grubego, co sugeruje także korzystne działanie długoterminowego spożywania probiotyków [81]. Probiotyki mogą być też pomocne w leczeniu chorych po operacji. Liu i wsp. obserwowali, że podawanie probiotyków u chorych po radykalnej kolektomii z powodu raka poprawia stan bariery jelitowej oraz zmniejsza częstość występowania powikłań pooperacyjnych [82]. Osterlund i wsp. wykazali, że podawanie *Lactobacillus GG* zmniejsza częstość występowania biegunki oraz dyskomfortu odczuwanego w jamie brzusznej u chorych z rakiem jelita grubego poddanych chemioterapii 5 fluorouracyłem [83]. W tabeli 1 [84] przedstawiono postulowane mechanizmy prewencyjnego działania probiotyków w przypadku nowotworów jelita grubego.

Tabela 1. Postulowane mechanizmy prewencyjnego działania probiotyków w przypadku nowotworów jelita grubego (na podstawie: [84])

Zmniejszenie aktywności enzymów odpowiedzialnych za transformację prokarcynogenów
Wiązanie karcynogenów przez komórki bakterii probiotycznych
Zwiększenie aktywności enzymów detoksykacyjnych w błonie śluzowej jelit
Apoptoza uszkodzonych komórek
Zahamowanie wzrostu komórek dysplastycznych
Poprawa funkcji bariery jelitowej
Aktywacja układu immunologicznego
Modulacja genów związanych z obroną przed stresem oksydacyjnym i metabolicznym

PODSUMOWANIE

Mikroflora jelitowa odgrywa kluczową rolę w powstawaniu otyłości i związanych z nią zaburzeń metabolicznych. Dieta bogatotłuszczowa i ubogobłonnikowa jest prawdopodobnie najważniejszym czynnikiem niekorzystnie modulującym ekosystem bakterii jelitowych, prowadzącym do dysbiozy i nasilonej endotoksemii. Zjawiska te są przyczyną mobilizacji układu immunologicznego, zwłaszcza w jelicie grubym i tkance tłuszczowej trzewnej, wywołując przewlekły stan zapalny organizmu i insulinooporność. W konsekwencji dochodzi do

rozwoju wielu schorzeń o podłożu metabolicznym (cukrzyca typu 2, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, otyłość) oraz nowotworów. Ryzyko rozwoju raka jelita grubego w tej grupie osób jest znacznie wyższe niż w populacji osób zdrowych. Podjęcie działań profilaktycznych w aspekcie modulacji mikroflory jelitowej za pomocą probiotyków i prebiotyków oraz wdrożenie wcześniejszej diagnostyki endoskopowej, nawet o dekadę wcześniej u osób z nieprawidłowym BMI i towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi może przynieść wymierne korzyści, nie tylko zdrowotne, ale także ekonomiczne.

Piśmiennictwo

1. Projekt OLAF, <http://olaf.czd.pl>
2. NatPol 2011, www.natpol.org
3. Zalesin K.C., Franklin B.A., Miller W.M. i wsp. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Med. Clin. North Am.* 2011; 95: 919–937.
4. Kim B.Ch., Shin A., Hong Ch.W. i wsp. Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 727–735.
5. Luo J., Chlebowski R., Liu S. i wsp. Diabetes mellitus as a risk factor for gastrointestinal cancers among postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2012 (w druku).
6. Nguyen D.M., El-Serag H.B. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2010; 39: 1–7.
7. Barreira T.V., Staiano A.E., Harrington D.M. i wsp. Anthropometric correlates of total body fat, abdominal adiposity, and cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of men and women. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87: 452–460.
8. Shuster A., Patlas M., Pinthus J.H., Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br. J. Radiol.* 2012; 85: 1–10.
9. Tilg H., Diehl A.M. NAFLD and extrahepatic cancers: have a look at the colon. *Gut* 2011; 60: 745–746.
10. Galeone C., Pelucchi C., Vecchia C.L. Added sugar, glycemic index and load in colon cancer risk. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2012.
11. Tilg H. Obesity, metabolic syndrome and microbiota: multiple interactions. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44 (supl. 1): S16–18.
12. Stadlmayr A., Aigner E., Steger B. i wsp. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J. Intern. Med.* 2011; 270: 41.
13. Klimczak A., Kępińska-Mirowska B., Mik M. i wsp. Incidence of colorectal cancer in Poland in 1999–2008. *Arch. Med. Sci.* 2011; 7: 673–678.
14. Bartnik W. Polipy i nowotwory jelita grubego. *Wielka Interna. Gastroenterologia* 2011.
15. Marchesi J.R., Dutilh B.E., Hall N. i wsp. Towards the Human Colorectal Cancer Microbiome, *PLoS* 2011; 6: e204–247.
16. Nowak A., Libudzisz Z. Karcynogenna aktywność mikroorganizmów jelitowych. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość* 2008; 6: 25–39.
17. Compare D., Nardone G. Contribution of Gut Microbiota to Colonic and Extracolonic Cancer Development. *Dig. Dis.* 2011; 29: 554–561.
18. Bresnick E. Colon carcinogenesis: an overview. *Cancer.* 1980; 45 (supl. 5): 1047–1051.
19. Ploteel C.S., Blaser M.J. Microbiome and malignancy. *Cell Host & Microbe* 2011; 324–335.
20. Quigley E.M. Prebiotics and probiotics; modifying and mining the microbiota. *Pharmacol. Res.* 2010; 61: 213–218.
21. Tilg H., Kaser A. Gut microbiome, obesity and metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 2126–2132.
22. Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 11070–11075.
23. Bäckhed F., Bäckhed F., Wang T. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101: 15718–15723.
24. Bäckhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 979–984.
25. Fanaro S., Fanaro S., Chieric R., Guerrini D., Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr* 2003; (supl.) 91: 48–55.
26. Lam Y.Y., Ha C.W., Campbell C.R. i wsp. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS One.* 2012; 7: e34233.
27. Yu L., Wang J., Wei S. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: from physiology to pathology. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2012; 3: 27–43.
28. Tilg H., Moschen A.R., Kaser B., Kaser A. Obesity and the microbiota. *Gastroenterology* 2009; 136: 1476.
29. Turnbaugh P.J., Bäckhed F., Fulton L., Gordon J.I. i wsp. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell. Host Microbe* 2008; 3: 213.
30. Pendyala S., Walker J.M., Holt P.R. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology* 2012; 142: 110.
31. Jernberg C., Löfmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology.* 2010; 156: 3216–323.
32. Mäkituokko H., Tiihonen K., Tynkynen S. i wsp. The effect of age and non-steroidal anti-inflammatory drugs on human intestinal microbiota composition. *Br. J. Nutr.* 2010; 103: 227–234.

33. Yoshikawa I., Nagato M., Yamasaki M., Kume K., Otsuki M. Long-term treatment with proton pump inhibitor is associated with undesired weight gain. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 4794–4798.
34. Ajslev T.A., Andersen C.S., Gamborg M. i wsp. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int. J. Obes. (Lond).* 2011; 35: 522–529.
35. Marlicz W., Zawada I., Starzyńska T. Irritable bowel syndrome — irritable bowel or irritable mind? *Pol. Merk. Lekarski* 2012; 32: 64–69.
36. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. i wsp. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457: 480–484.
37. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031.
38. Murphy E.F., Cotter P.D., Healy S. i wsp. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut.* 2010; 59: 1635–1642.
39. Waldram A., Holmes E., Wang Y. i wsp. Top-down systems biology modeling of host metabolite microbiome associations in obese rodents. *J. Proteome Res.* 2009; 8: 2361–2375.
40. Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science.* 2010; 9, 328: 228.
41. Cani P.D., Delzenne N.M. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2007; 10: 729–734.
42. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. i wsp. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008; 57: 1470–1481.
43. Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F. i wsp. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve highfat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374–2383.
44. Tsukumo D.M., Carvalho-Filho M.A., Carnevali J.B. i wsp. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56: 1986–1998.
45. Kim F., Pham M., Luttrell I. i wsp. Toll-like receptor-4 mediates vascular inflammation and insulin resistance in diet-induced obesity. *Circ. Res.* 2007; 100: 1589–1596.
46. Zhang H.S., DiBaise J.K., Zuccolo A. i wsp. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 2365–2370.
47. Duncan S.H., Belenguer A., Holtrop G., Johnstone A.M., Flint H.J., Lobley G.E. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007; 73: 1073–1078.
48. Schwirtz A. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010; 18: 190–195.
49. Delzenne N.M., Neyrinck A.M., Bäckhed F., Cani P.D. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics *Nat. Rev. Endocrinol* 2011; 7: 639–646.
50. Liévin V., Peiffer I., Hudault S. i wsp. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut.* 2000; 47: 646–652.
51. Fleissner C.K., Huebel N., Abd El-Bary M.M., Loh G., Klaus S., Blaut M. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet induced obesity. *Br. J. Nutr.* 2010; 104: 919–929.
52. Gordon J.I. A genomic view of our symbiosis with members of the gut microbiota. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 40 (supl. 1): S28.
53. Tilg H., Moschen A.R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance: *Mol. Med.* 2008; 14: 222–231.
54. Tilg H., Kaser A. Adiponectin and JNK: metabolic/inflammatory pathways affecting gastrointestinal carcinogenesis. *Gut* 2009; 58: 1576–1577.
55. Scherer P.E. Leptin and cancer: from cancer stem cells to metastasis. *Endocrine-Related Cancer* 2011; 18: C25–C29.
56. Donohoe C.L., Doyle S.L., Reynolds J.V. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2011; 22, 3: 12.
57. Leslie M. Genetics and disease. Growth defect blocks cancer and diabetes. *Science.* 2011; 18, 331: 837.
58. Hwang S.T., Cho Y.K., Park J.H. i wsp. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 562–567.
59. Wong V.W., Wong G.L., Tsang S.W. i wsp. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2011; 60: 829.
60. Vu S., Petrini J. Type 2 Diabetes Raises Adenoma Risk in Those 40 to 49 Years of Age. *Digestive Disease Week (DDW)* 2012: 1185.
61. Iacono A., Raso G.M., Canani R.B., Calignano A., Meli R. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. *J. Nutr. Biochem.* 2011; 22: 699–711.
62. Lutgendorff F. Defending the barrier. Effects of probiotics on endogenous defense mechanisms. *Utrecht University, Amsterdam* 2009.
63. Kootte R.S., Vrieze A., Holleman F. i wsp. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14: 112–120.
64. Cani P.D., Delzenne N.M. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130: 202–112.
65. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T. i wsp. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009; 58: 1091–1103.
66. De Vrese M., Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2008; 111: 1–66.
67. Lu Z.X., Walker K.Z., Muir J.G., O'Dea K. Arabinoxylan fibre improves metabolic control in people with type II diabetes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58.
68. Garcia, A. L., Otto B., Reich S.C. i wsp. Arabinoxylan consumption decreases postprandial serum glucose, serum insulin and plasma total ghrelin response in subjects with impaired glucose tolerance. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007; 61: 334–341.
69. Garcia A.L., Steiniger J., Reich S.C. i wsp. Arabinoxylan fibre consumption improved glucose metabolism, but did

- not affect serum adipokines in subjects with impaired glucose tolerance. *Horm. Metab. Res.* 2006; 38: 761–766.
70. Parnell J.A., Reimer R.A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89: 1751–1759.
 71. Luo J., Van Yperselle M., Rizkalla S.W., Rossi F., Bornet F.R., Slama G. Chronic consumption of short-chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *J. Nutr.* 2000; 130: 1572–1577.
 72. Daubioul C.A., Horsmans Y., Lambert P., Danse E., Delzenne N. M. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; 59: 723–726.
 73. Andreasen A.S., Larsen N., Pedersen-Skovsgaard T. i wsp. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br. J. Nutr.* 2010; 104: 1831–1838.
 74. Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K. i wsp. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010; 64: 636–643.
 75. Zhu Y., Luo T.M., Jobin C., Young H.A. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer Letters* 2011; 309: 119–127.
 76. Azcárate-Peril M.A., Sikes M., Bruno-Bárcena J.M. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011; 301: G401–G424.
 77. Ishikawa H., Akedo I., Otani T. i wsp.. Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors, *Int. J. Cancer* 2005; 116: 762–767.
 78. Rafter J., Bennett M., Caderni G. i wsp. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 488–496.
 79. Hatakka K., Holma R., El-Nezami H. i wsp. The influence of *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together with *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS on potentially carcinogenic bacterial activity in human colon, *Int. J. Food Microbiol.* 2008; 128: 406–410.
 80. Gianotti L., Morelli L., Galbiati F. i wsp. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 167–175.
 81. Pala V., Sieri S., Berrino F. i wsp. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian EPIC cohort. *Int. J. Cancer* 2011; 129: 2712–2719.
 82. Liu Z., Qin H., Yang Z., Xia Y. i wsp. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery — a double-blind study. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 50–63.
 83. Osterlund P., Ruotsalainen T., Korpela R. i wsp. *Lactobacillus* supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br J Cancer* 2007; 97: 1028–1034.
 84. Bischoff S.C. [red.]. *Probiotika, Präbiotika und Synbiotika*. Georg Thieme Verlag K.G. Stuttgart, New York 2009: 247–248.